

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : **2 658 186**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : **90 01498**

⑮ Int Cl⁵ : C 07 C 59/305, 51/41; A 61 K 33/06, 31/20

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

⑫ Date de dépôt : 09.02.90.

⑬ Priorité :

⑭ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 16.08.91 Bulletin 91/33.

⑮ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑯ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑰ Demandeur(s) : *ADIR ET COMPAGNIE — FR.*

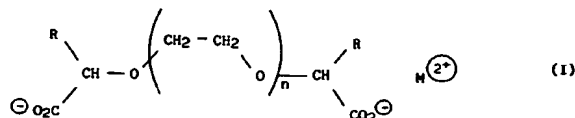
⑱ Inventeur(s) : Coudert Gérard, Guillaumet Gérald et
Tsouderos.

⑲ Titulaire(s) :

⑳ Mandataire :

② Nouveaux sels de métaux bivalents, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

③ L'invention concerne les nouveaux sels de métaux bi-
valents de formule générale (I):



dans laquelle

M représente un métal bivalent tel que le strontium, le
calcium ou le magnésium,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupement
alkyle (C₁ à C₂₀), linéaire ou ramifié,

1 ≤ n ≤ 7,
leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs
hydrates.

L'invention concerne aussi les compositions pharmaceu-
tiques qui les contiennent.

FR 2 658 186 - A1



La présente invention a pour objet de nouveaux sels de métaux bivalents, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

5 Les métaux bivalents notamment le calcium et le magnésium interviennent dans le métabolisme animal et humain. Certaines affections réclament une supplémentation en calcium/magnésium notamment en cas de carence ou de déminéralisation.

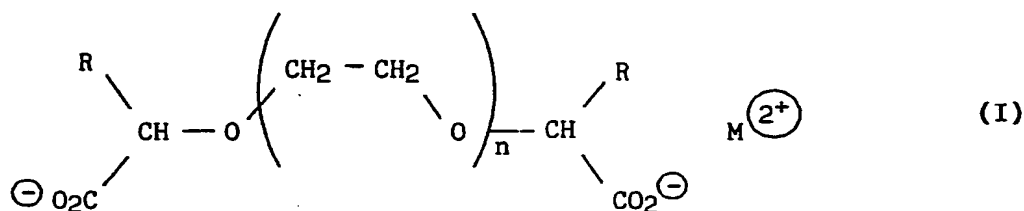
Le strontium est connu pour son activité dans le traitement de maladies osseuses en particulier l'ostéoporose.

10 Il est connu, de l'état antérieur de la technique, que certains sels de métaux bivalents sont utilisables dans le traitement de ces maladies. Certaines publications de la littérature comme par exemple Gastineau, Poc. Straff. Meetings Mayo Clinic 35, 105-11 (1960) ou Skoryna, Can. Med. Assoc. 125 (7), 702-12 (1981) ou enfin Skoryna, Trace Subst. Environ.
15 Health 18, 3-23 (1984) font état de l'activité des lactate, gluconate et carbonate de strontium dans le traitement de l'ostéoporose.

Ces métaux administrés sous forme de sels sont en général faiblement absorbés et il est donc particulièrement intéressant de préparer des sels assurant une meilleure biodisponibilité du cation métallique.

La demanderesse a maintenant découvert de nouveaux sels de métaux bivalents, présentant une biodisponibilité supérieure à celle des autres sels connus et qui possèdent, en outre, une activité intrinsèque propre sur l'équilibre formation/résorption de la trame osseuse perturbée dans l'ostéoporose dans le sens de la résorption qui est rétabli par les composés de l'invention.

La présente invention concerne plus particulièrement les sels de métaux bivalents de formule générale (I) :



dans laquelle :

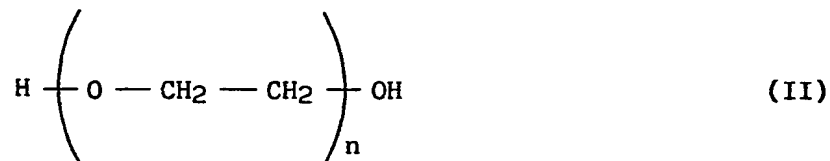
M représente un métal bivalent tel que le strontium, le calcium et le magnésium,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁ à C₂₀), linéaire ou ramifié,

$$1 \leq n \leq 7,$$

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs hydrates.

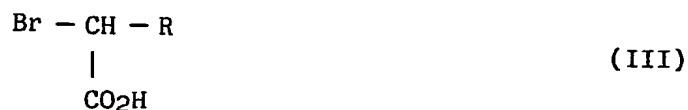
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des sels de formule générale (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir sur le polyéthylèneglycol de formule (II) :



dans laquelle :

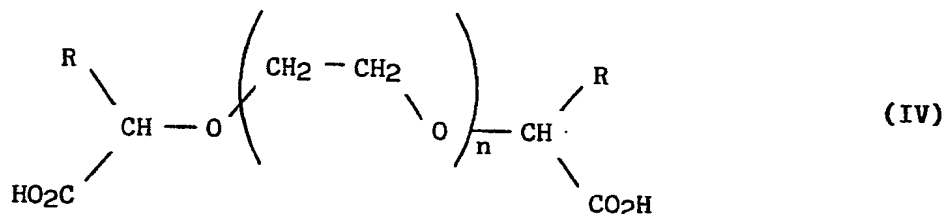
$$1 \leq n \leq 7$$

l'hydrure de sodium puis l'acide α -bromé de formule (III) :



dans laquelle :

5 R a la même signification que dans la formule (I), pour conduire au diacide de formule (IV) :



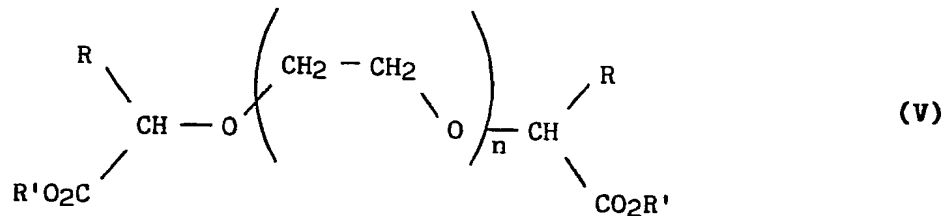
dans laquelle :

R et n ont la même signification que dans la formule (I),

10 qui est ensuite,

- ou bien, purifié selon une technique classique de purification puis soumis en milieu aqueux, à l'action de l'hydroxyde métallique de formule $\text{M}(\text{OH})_2$, dans laquelle M a la même signification que précédemment pour conduire au sel de métal bivalent de formule générale (I),

15 - ou bien estérifié, par un alcool de formule $\text{R}'\text{OH}$ dans laquelle R' est un groupement alkyle (C1 à C6), linéaire ou ramifié, pour conduire au diester de formule (V) :



20 dans laquelle :

R, n et R' ont la même signification que précédemment,

qui est alors soumis en milieu aqueux, à l'action de l'hydroxyde métallique de formule $M(OH)_2$, dans laquelle M a la même signification que précédemment pour conduire au sel de métal bivalent de formule générale (I).

Les diacides de formule (IV) et les diesters de formule (V) pour lesquels $4 \leq n \leq 7$ et R est un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, sont nouveaux et peuvent être utilisés comme matière première dans l'industrie chimique et pharmaceutique notamment dans la synthèse des sels de métaux bivalents de formule (I). Ils sont donc à ce titre inclus dans la présente invention.

Les sels de métaux bivalents de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes qui, dans le cas des sels de calcium et de magnésium, permettent leur utilisation dans le traitement de certaines affections réclamant une supplémentation en calcium/magnésium notamment en cas de carence ou de déminéralisation ou, dans le cas des sels de strontium, permettent leur utilisation dans le traitement des maladies osseuses comme l'ostéoporose.

Ils peuvent être également utilisés dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Les sels de métaux bivalents de la présente invention, outre le fait d'être nouveau vis à vis des sels préalablement cités, présentent, par rapport à ces derniers, des avantages surprenants, notamment une meilleure biodisponibilité ce qui permet d'administrer des doses chimiques moindres lors du traitement de l'ostéoporose.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un des sels de formule (I), mélangé ou associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiques appropriés, comme par exemple, l'eau distillée, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, l'éthyl cellulose, le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir de 1 à 400 mg de principe actif. Elles peuvent revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, solutions buvables, solutions injectables ou suppositoires et être, selon le cas, administrées par voie orale, rectale ou parentérale à la dose de 2 à 1600 mg 2 à 4 fois par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE 1 : Sel de strontium de l'acide 2,16-dibutyl-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-dioïque, dihydrate

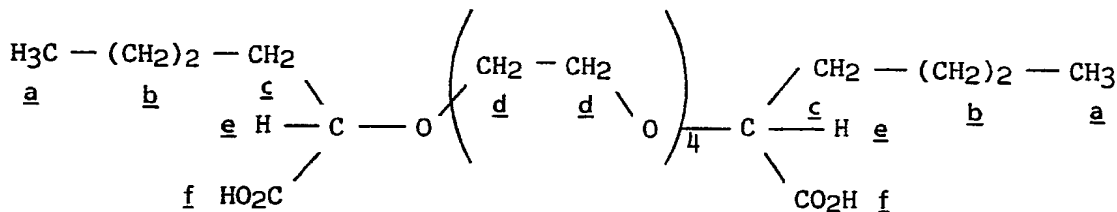
STADE A : Acide 2,16-dibutyl-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-dioïque

Dans un tricol, 7,7 g (0,32 mole) d'hydruure de sodium à 50 % sont lavés avec du tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote.

Après addition de 0,04 mole de tétraéthylèneglycol, le mélange est laissé sous agitation pendant une heure à température ambiante. Deux équivalents (0,08 mole) d'acide α -bromohexanoïque sont alors ajoutés goutte à goutte et la solution est portée à reflux pendant 24 heures.

Après hydrolyse, le solvant est évaporé. La phase aqueuse est alors acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique 2N et extraite avec de l'éther. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl₃)



a δ = 0,89 ppm (6H, t)

b δ entre 1,20 et 1,50 ppm (8H, m)

c δ entre 1,60 et 1,90 ppm (4H, m)

d δ entre 3,50 et 3,80 ppm (16H, m)

e δ entre 3,80 et 4,00 ppm (2H, m)

f δ = 8,55 ppm (2H, m)

STADE B : Sel de strontium de l'acide 2,16-dibutyl-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-dioïque

9 mmoles d'hydroxyde de strontium ($\text{Sr}(\text{OH})_2$, $8\text{H}_2\text{O}$) sont dissoutes avec 9 mmoles du composé préparé au stade A dans 150 ml d'eau purifiée.

5 Après filtration du léger trouble, le produit attendu est obtenu après évaporation de l'eau puis lavage par de l'éther éthylique anhydre.

Rendement : $\approx 100\%$

Microanalyse élémentaire :

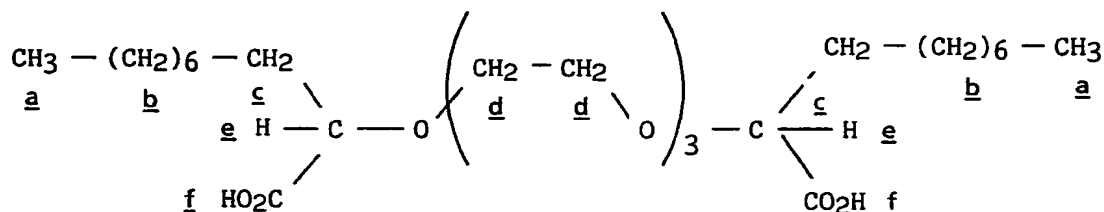
10	Calculée	C : 44,15 %	H : 7,41 %	Sr : 16,10 %
	Trouvée	C : 44,23 %	H : 6,93 %	Sr : 17,96 %

EXEMPLE 2 : Sel de strontium de l'acide 2,13-dioctyl-3,6,9,12-tétraoxatétradécane-1,14-dioïque

STADE A : Acide 2,13-dioctyl-3,6,9,12-tétraoxatétradécane-1,14-dioïque

15 En procédant comme au stade A de l'exemple 1, mais en remplaçant le tétraéthylène glycol par le triéthylèneglycol et l'acide α -bromohexanoïque par l'acide α -bromodécanoïque, on obtient le produit attendu.

Résonance magnétique nucléaire du proton (CDCl_3)



20	<u>a</u>	$\delta = 0,86 \text{ ppm (6H, t)}$
	<u>b</u>	$\delta \text{ entre } 1,15 \text{ et } 1,55 \text{ ppm (24H, m)}$
	<u>c</u>	$\delta \text{ entre } 1,60 \text{ et } 1,90 \text{ ppm (4H, m)}$
	<u>d</u>	$\delta \text{ entre } 3,50 \text{ et } 3,90 \text{ ppm (12H, m)}$
	<u>e</u>	$\delta \text{ entre } 3,90 \text{ et } 4,00 \text{ ppm (2H, m)}$
25	<u>f</u>	$\delta = 9,40 \text{ ppm (2H, m)}$

STADE B : Sel de strontium de l'acide 2,13-dioctyl-3,6,9,12 tétraoxatétradécane-1,14-dioïque, monohydrate

9 mmoles d'hydroxyde de strontium ($\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) sont mises en contact avec 9 mmoles du composé préparé au stade A dans 150 ml d'eau purifiée. Après filtration du léger trouble, le produit attendu est obtenu après évaporation de l'eau puis lavage par de l'éther éthylique anhydre.

Rendement : $\approx 100 \%$

Microanalyse élémentaire :

Calculée	C : 52,55 %	H : 8,48 %	Sr : 14,74 %
Trouvée	C : 52,48 %	H : 8,36 %	Sr : 12,93 %

EXEMPLE 3 : Sel de strontium de l'acide 2,19-dibutyl-3,6,9,12,15,18 hexaoxaëicosane-1,20-dioïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A le tétraéthylèneglycol par le pentaéthylèneglycol, on obtient le produit attendu.

STADE A : Rendement : 70%

STADE B : Rendement : $\approx 100\%$

EXEMPLE 4 : Sel de strontium de l'acide 2,16-diéthyl-3,6,9,12,15 pentaohaéptadécane-1,17 dioïque

STADE A : Diester méthylique de l'acide 2,16-diéthyl-3,6,9,12,15-pentaohaéptadécane-1,17 dioïque

En procédant comme au stade A de l'exemple 1, mais en remplaçant l'acide α -bromohexanoïque par l'acide α -bromobutanoïque, on obtient le diacide correspondant qui est transformé en diester après dissolution dans 50 ml de N,N-diméthylacétamide et addition sous agitation d'iodure de méthyle en présence de bicarbonate de sodium.

Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 18 heures puis hydrolysé avec une solution de chlorure de sodium à 10%. Après

extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation, on obtient le produit attendu.

Rendement : 70%

STADE B : Sel de strontium de l'acide 2,16-diéthyl-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17 dioïque

9 mmoles d'hydroxyde de strontium ($\text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) sont mises en contact avec 9 mmoles du diester préparé au stade A dans 150 ml d'eau purifiée. Après dissolution, la solution est filtrée. Le produit attendu est obtenu après évaporation de l'eau, puis lavage par de l'éther éthylique anhydre.

Rendement : $\approx 100\%$

EXEMPLE 5 : Sel de strontium de l'acide 3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17 dioïque

En procédant comme dans l'exemple 4, mais en remplaçant au stade A l'acide α -bromobutanoïque par l'acide bromoacétique, on obtient le produit attendu.

STADE A : rendement : 65%

STADE B : rendement : $\approx 100\%$

EXEMPLE 6 : Sel de strontium de l'acide 2,13-dibutyl-3,6,9,12-tétraoxatétradécane-1,14-dioïque

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A le tétraéthylèneglycol par le triéthylèneglycol, on obtient le produit attendu.

STADE A : rendement : 40%

STADE B : rendement : $\approx 100\%$

EXEMPLE 7 : Sel de strontium de l'acide 2,10-dibutyl-3,6,9-trioxadécane-1,11-dioïque

5 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A le tétraéthylèneglycol par le diéthylèneglycol, on obtient le produit attendu.

STADE A : rendement : 70%

STADE B : rendement : \approx 100%

EXEMPLE 8 : Sel de strontium de l'acide 2,7-dibutyl-3,6-dioxaoctane-1,8-dioïque

10 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A le tétraéthylèneglycol par l'éthylèneglycol, on obtient le produit attendu.

STADE A : rendement : 60%

STADE B : rendement : \approx 100%

15 **EXEMPLE 9 : Sel de strontium de l'acide 2,16-dioctyl-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-dioïque**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant au stade A l'acide α -bromohexanoïque par l'acide α -bromodécanoïque, on obtient le produit attendu.

20 STADE A : rendement : 50%

STADE B : rendement : \approx 100%

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE 10 : Biodisponibilité

25 Elle résulte de l'étude de la cinétique sérique du strontium après administration orale chez le rat des dérivés de l'invention.

Après administration orale unique de 50 mg d'équivalent strontium par kg, le strontium est absorbé avec une biodisponibilité absolue par rapport à SrCl_2 de 44,3 % pour le composé de l'exemple 1. Cette biodisponibilité absolue étant calculée à partir de celle du chlorure de strontium administré par voie intraveineuse (100%)

EXEMPLE 11 : Propriétés anti-résorbantes

Une activité inhibitrice sur la résorption osseuse a été mise en évidence pour les composés de l'invention en mesurant le relargage du Ca^{45} incorporé à des os de foetus de rates. Ce Ca^{45} a été préalablement administré par injection sous cutanée à des rates gestantes de 18 jours. La résorption est stimulée par de la PTH.

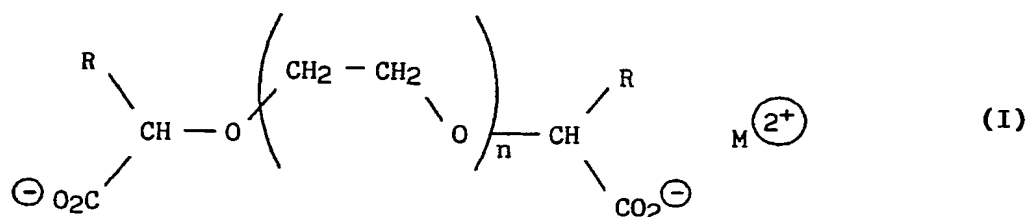
Dans ces conditions, le composé de l'exemple 1 inhibe de façon significative la résorption osseuse stimulée par la PTH à la concentration de $5 \cdot 10^{-3}\text{M}$ comme indiqué dans le tableau suivant :

$$\frac{T}{C} = \frac{\left[\frac{\text{radioactivité du milieu}}{\text{radioactivité relarguée de l'os}} \right]_{\text{traité}}}{\left[\frac{\text{radioactivité du milieu}}{\text{radioactivité relarguée de l'os}} \right]_{\text{contrôle}}}$$

	T/C		Taux de résorption osseuse (%)	
	48 h	96 h	48 h	96 h
PTH			$6,8 \pm 0,5$	$4,9 \pm 2,0$
PTH	1,00	1,00	$11,6 \pm 1,1$	$31,0 \pm 4,6$
Exemple 1 $C = 5 \cdot 10^{-3}\text{M}$	0,84	0,67	$9,7 \pm 1,5$	$20,9 \pm 3,5$

REVENDEICATIONS

1/ Sels de métaux bivalents de formule générale (I) :



dans laquelle :

M représente un métal bivalent tel que le strontium, le calcium ou le magnésium,

R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁ à C₂₀), linéaire ou ramifié,

$$1 \leq n \leq 7,$$

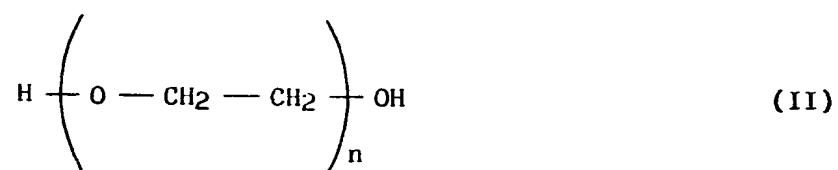
leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs hydrates.

2/ Composés selon la revendication 1 tel que le métal bivalent est le strontium.

3/ Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le sel de strontium de l'acide 2,16-dibutyl-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadécane-1,17-dioïque.

4/ Composé selon les revendications 1 et 2 qui est le sel de strontium de l'acide 2,13 dioctyl-3,6,9,12-tétraoxatétradécane-1,14-dioïque.

5/ Procédé de préparation des dérivés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir sur le polyéthylèneglycol de formule (II) :



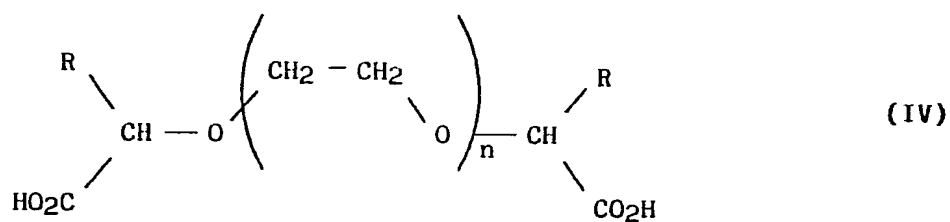
$$1 \leq n \leq 7$$

l'hydrure de sodium puis l'acide α -bromé de formule (III) :



5 dans laquelle :

R a la même signification que dans la formule (I), pour conduire au diacide de formule (IV) :



dans laquelle :

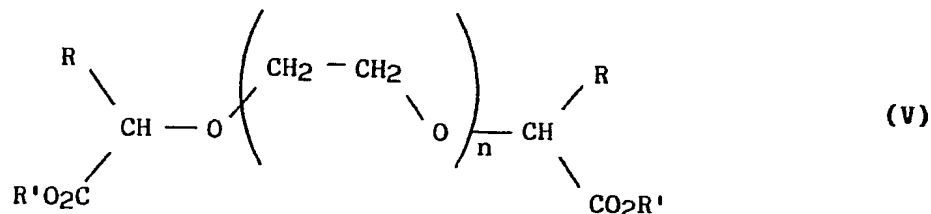
10 R et n ont la même signification que dans la formule (I),

qui est ensuite,

- ou bien, purifié selon une technique classique de purification puis soumis en milieu aqueux, à l'action de l'hydroxyde métallique de formule $\text{M}(\text{OH})_2$, dans laquelle M a la même signification que précédemment pour conduire au sel de métal bivalent de formule générale (I) ;

15

- ou bien estérifié, par un alcool de formule R'OH dans laquelle R' est un groupement alkyle (C1 à C6), linéaire ou ramifié, pour conduire au diester de formule (V) :



5 dans laquelle

R, n et R' ont la même signification que précédemment,

qui est alors soumis en milieu aqueux, à l'action de l'hydroxyde métallique de formule M(OH)₂, dans laquelle M a la même signification que précédemment pour conduire au sel de métal bivalent de formule générale (I).

6/ Composés de formule (IV) pour lesquels $4 \leq n \leq 7$ et R est un groupement alkyle (C1 à C20) linéaire ou ramifié selon la revendication 5 utiles dans la préparation des dérivés de formule (I).

7/ Composés de formule (V) pour lesquels $4 \leq n \leq 7$ et R est un groupement alkyle (C1 à C20) linéaire ou ramifié selon la revendication 5 utiles dans la préparation des dérivés de formule (I).

8/ Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, un sel selon l'une des revendications 1 à 4, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

9/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 7 utiles pour le traitement des maladies osseuses, du vieillissement cutané et vasculaire, des affectations hépatiques et des affections dentaires.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

2658186

N° d'enregistrement
national

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FR 9001498
FA 440410

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	FR-A-2 157 771 (HENKEL) * Revendications 1-2; page 3, lignes 5-15 * ---	1
Y	US-A-4 110 371 (SCHULZE et al.) * Revendications 1-2; colonne 3, lignes 7-14; colonne 5, exemple V * ---	1
Y	FR-A-2 150 274 (HENKEL) * Revendication 1; page 3, lignes 5-7 * ---	1
A	FR-A-2 124 374 (HENKEL) * Revendication 1; page 2, lignes 34-36 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 C 59/00
Date d'achèvement de la recherche 07-11-1990		Examinateur KLAG M.J.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)